

⑩

Int. Cl. 3:

C 07 D 249/14

A 61 K 31/41

⑪ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



BEST AVAILABLE COPY

Erstdeneigentum

Offenlegungsschrift 29 10 330

⑫

Aktenzeichen:

P 29 10 330.8

⑬

Anmeldetag:

16. 3. 79

⑭

Offenlegungstag:

2. 10. 80

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

⑲

Bezeichnung: 1-Phenyl-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

⑳

Anmelder: Hoechst AG, 6000 Frankfurt

㉑

Erfinder: Loewe, Heinz, Dipl.-Chem. Dr., 6233 Kelkheim; Urbanetz, Josef, 6231 Schwalbach; Alpermann, Georg, Dr., 6240 Königstein

DE 29 10 330 A 1

© 9. 80 030 040/41

11/100

GD/DE/90/JAK/090

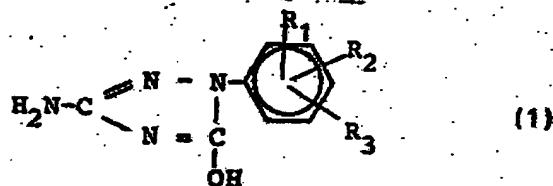
DE 29 10 330 A 1

Patentansprüche:

2910330

(1) 1-Phenyl-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazolderivate der Formel (1)

5



10 in der R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, wobei im Falle der Substitution durch 2 Alkylgruppen in ortho-position zueinander die beiden Alkyle mit zusammen 4 C-Atomen einen Ring bilden können,

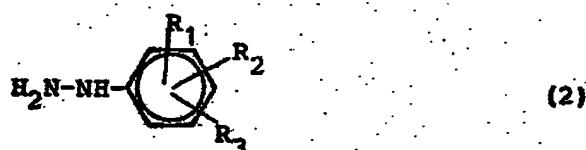
15 Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen, Halogen oder Trifluormethyl in der R₁ und/oder R₂ auch Wasserstoff und unabhängig davon R₃ auch gegebenenfalls substituiertes Phenoxy bedeuten.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (1),

20 dadurch gekennzeichnet, daß man ein

a) Phenylhydrazinderivat der Formel (2)

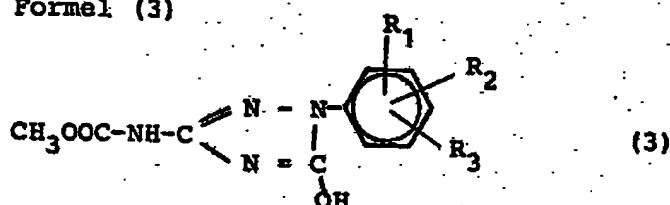
25



30

in der R₁, R₂ und R₃ die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit S-Methyl-bis-methoxycarbonyl-isothioharnstoff umgesetzt und das erhaltene 1,2,4-Triazol-derivat der Formel (3)

35



030040/0041

ORIGINAL INSPECTED

in der R_1 , R_2 und R_3 die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, im alkalischen Medium verseift,

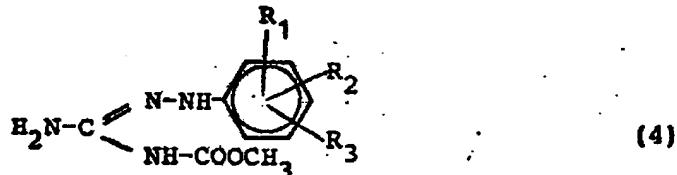
b) ein Phenylhydrazinderivat der Formel (2), in der R_1 ,

5 R_2 und R_3 die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff bei erhöhter Temperatur umgesetzt,

c) ein Phenylhydrazinderivat der Formel (2), in welcher

10 R_1 , R_2 und R_3 die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben - mit O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff oder S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff umgesetzt und die erhaltenen Guanidinderivate der Formel (4)

15

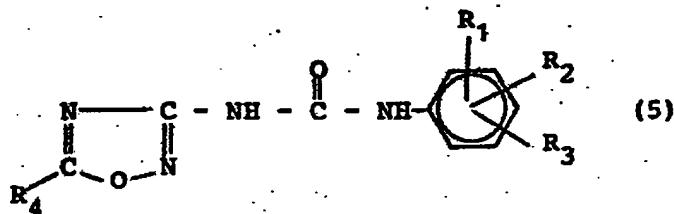


20

in welcher R_1 , R_2 und R_3 die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit Alkali behandelt,

d) ein 1,2,4-Oxdiazolderivat der Formel (5)

25

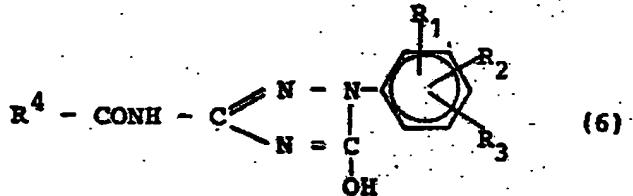


30

in der R_1 , R_2 und R_3 die für in Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben und R_4 für Methyl oder Phenyl steht, mit Alkali zu einem 1,2,4-Triazolderivat der Formel

(6) umgesetzt,

35



in der die Substituenten die für Formel (5) angegebenen Bedeutungen haben, besitzen, und diese Verbindung im sauren Medium verseift.

5 Als Bedeutungen für die Substituenten R_1 , R_2 und R_3 in den Formeln (1) bis (6) seien R_1 , R_2 und R_3 beispielhaft genannt: Alkyl wie Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl, n-, iso- und tert. Butyl, vorzugsweise Methyl; Alkoxy wie Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propoxy sowie n-, iso- und tert. Butoxy, vorzugsweise Methoxy; und Halogen wie Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor.

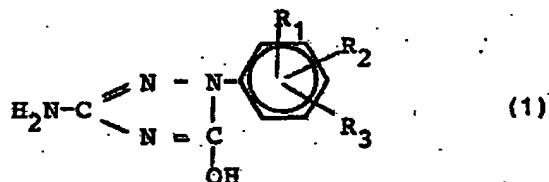
10 3. Arzneimittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an - oder bestehend aus - der Verbindung nach Anspruch 1.

4. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Behandlung von Entzündungen, rheumatischen Beschwerden oder der multiplen Sklerose.

1-Phenyl-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazolderivate,
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung
als Arzneimittel

Es ist bekannt, daß man durch Umsetzen von Phenylhydrazin mit S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff unter Abspaltung von Methylmercaptan und Methanol 1-Phenyl-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol erhält (K. Mohan, K. Bharamba und R.V. Venkataratnam, Chem. Ind. 1978, 125). Ferner ist bekannt, daß man das nämliche Produkt auch durch Verseifung von 1-Phenyl-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol oder 1-Phenyl-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol erhält, das seinerseits aus 5-Methyl-3-(N-phenyl-ureido)-1,2,4-oxdiazol bzw. 5-Phenyl-3-(N-phenyl-ureido)-1,2,4-oxdiazol durch Ringschluß im alkalischen Medium zugänglich ist (M. Ruccia und N. Vivona, J. chem. Soc. D 1970, 866).

Gegenstand der Erfindung sind 1-Phenyl-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazolderivate der Formel (1)



20

in der R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, wobei im Falle der Substitution durch 2 Alkylgruppen in ortho-position zueinander 30 die beiden Alkyle mit zusammen 4 C-Atomen einen Ring bilden können, Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen, Halogen oder Trifluormethyl in der R₁ und/oder R₂ auch Wasserstoff und unabhängig davon R₃ auch gegebenenfalls substituiertes Phenoxy bedeuten.

35

030040/0041

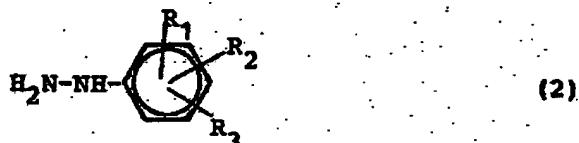
- 1 -
5.

2910330

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (1), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein

5 a) Phenylhydrazinderivat der Formel (2)

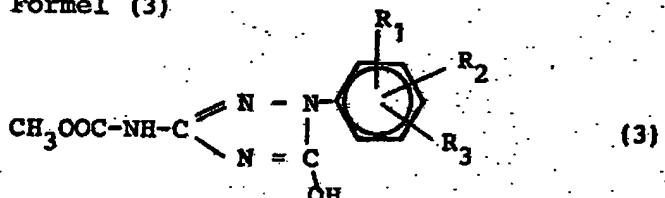
10



15

in der R₁, R₂ und R₃ die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit S-Methyl-bis-methoxycarbonyl-isothioharnstoff umgesetzt und das erhaltene 1,2,4-Triazol-derivat der Formel (3)

20



25

in der R₁, R₂ und R₃ die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, im alkalischen Medium verseift,

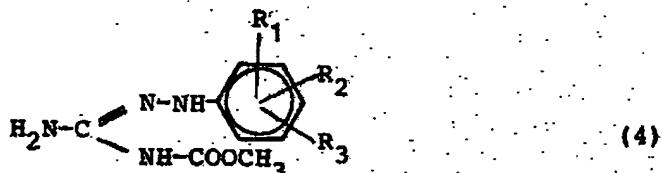
30

b) ein Phenylhydrazinderivat der Formel (2), in der R₁, R₂ und R₃ die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff bei erhöhter Temperatur umgesetzt,

35

c) ein Phenylhydrazinderivat der Formel (2), in welcher R₁, R₂ und R₃ die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben- mit O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isocharnstoff oder S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff umgesetzt und die erhaltenen Guanidinderivate der Formel (4)

35

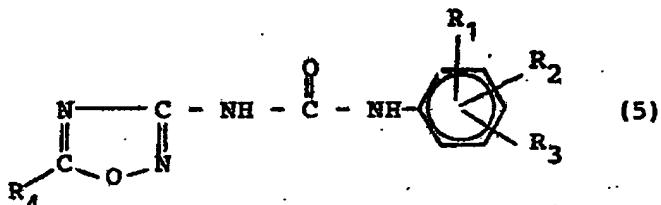


030040/0041

in welcher R_1 , R_2 und R_3 die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit Alkali behandelt,

d) ein 1,2,4-Oxdiazolderivat der Formel (5)

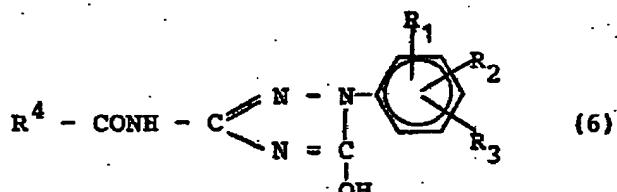
5



10

in der R_1 , R_2 und R_3 die für in Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben und R_4 für Methyl oder Phenyl steht, mit Alkali zu einem 1,2,4-Triazolderivat der Formel (6) umgesetzt,

15



20

in der die Substituenten die für Formel (5) angegebenen Bedeutungen haben, besitzen, und diese Verbindung im sauren Medium verseift.

25

Als Bedeutungen für die Substituenten R_1 , R_2 und R_3 in den Formeln (1) bis (6) seien R_1 , R_2 und R_3 beispielhaft genannt: Alkyl wie Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl, n-, iso- und tert. Butyl, vorzugsweise Methyl; Alkoxy wie Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propoxy sowie n-, iso- und tert. Butoxy, vorzugsweise Methoxy; und Halogen wie Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor.

30

2910330

Die Phenoxygruppe kann ein- oder zweimal durch Halogen, vorzugsweise Chlor, oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, substituiert sein.

5 Zur Durchführung der Reaktion nach a) erhitzt man ein 1,2,4-Tiazolderivat der Formel (3) in wäbrigem Alkali, wie Natron- oder Kalilauge, je nach Reaktivität des vorliegenden speziellen Derivates eine halbe bis zu fünf Stunden am Rückfluß und neutralisiert sodann mit einer 10 anorganischen oder organischen Säure, beispielsweise mit Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure oder Milchsäure.

Als Tiazolderivate der Formel (3) kommen hierfür infrage 1-(4-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-

15 1,2,4-triazol
1-(3-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(2-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
20 1-(3-Ethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(3-Propyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(3-tert. Butyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
25 1,2,4-triazol
1-(4-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(3-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,3-triazol
30 1-(2-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(4-Brom-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(4-Jod-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
35 1,2,4-triazol
1-(4-Fluor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol

030040/0041

2910330

1-(4-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(3-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
5 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(4-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(4-Propoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
10 1,2,4-triazol
1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(4-n-Butoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
15 1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
20 1,2,4-triazol
1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
25 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(2,3-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(2,4-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
30 1,2,4-triazol
1-(2,5-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(2,6-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
35 1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol

030040/0041

1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

5 1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol,

welche gemäß dem Verfahren nach a) folgende 1,2,4-Triazol-10 derivate der Formel (1) liefern:

1-(4-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(3-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(2-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

15 1-(3-Ethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(3-Propyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(3-tert.Butyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(4-Chlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(3-Chlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

20 1-(2-Chlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(4-Brom-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(4-Jod-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(4-Fluor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(4-Methoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

25 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(2-Methoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(4-Ethoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(4-Propoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

30 1-(4-n-Butoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

35 1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(2,3-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(2,4-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(2,5-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(2,6-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol
5 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-
1,2,4-triazol
1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-
10 hydroxy
1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-
triazol.

Zur Durchführung der Reaktion nach b) erhitzt man ein
15 Phenylhydrazin-Derivat der Formel (2) in einem hochsiedenden alkoholischen Lösungsmittel wie Methylglykol mit S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff zweckmäßig in Gegenwart katalytischer Mengen einer starken organischen Säure wie p-Toluol-sulfinsäure, mehrere Stunden (je nach
20 Reaktivität des eingesetzten Phenylhydrazinderivates)
auf eine erhöhte Temperatur zwischen 60 und 140°C, vorzugsweise bis zum Sieden des eingesetzten Lösungsmittels.
Die Isolierung der Reaktionsprodukte der Formel (1) geschieht vornehmlich durch Eindampfen des Reaktionsgemisches,
25 vorzugsweise unter verminderter Druck, und Verrühren des Rückstandes mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Alkohol, insbesondere Methanol, und Absaugen des ausgefallenen Kristallisats.
30 Die hierfür infrage kommenden Phenylhydrazinderivate der Formel (2) sind die nämlichen, wie sie für das Verfahren nach a) beschrieben wurden. Ebenso entsprechen die erhaltenen Reaktionsprodukte denjenigen, wie sie nach Verfahren a) erhalten werden.

Zur Durchführung der Reaktion nach c) verfährt man analog dem Verfahren a), indem man ein Guanidinderivat der Formel 4) mit wäßrig-alkoholischem Alkali behandelt. Hierzu eignen sich Mischungen von wäßrigen Lösungen anorganischer 5 und starker organischer Basen, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid und alkoholischen Lösungsmitteln, wie Methanol, Äthanol oder Propanol.

Als geeignete Ausgangsmaterialien seien folgende Guanidinderivate der Formel (4) genannt

N-(4-Methyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(3-Methyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(2-Methyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
15 N-(3-Äthyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(3-Propyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(3-tert.Butyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(4-Chlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(3-Chlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
20 N-(2-Chlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(4-Brom-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(4-Jod-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(4-Fluor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(4-Methoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
25 N-(3-Methoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(2-Methoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(4-Äthoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(4-Propoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(4-Isopropoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
30 N-(4-n-Butoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(2,3-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(2,4-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(2,5-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(2,6-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
35 N-(3,4-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(3,5-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
N-(2,3-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin

N-(2,4-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
 N-(2,5-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
 N-(2,6-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
 N-(3,4-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
 5 N-(3,5-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
 N-(3-Trifluormethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
 N-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-
 guanidin
 N-(2,3-Tetramethylen-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-
 10 guanidin
 N-(3,4-Tetramethylen-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-
 guanidin.

Zur Durchführung der Reaktion nach d) wird ein 1-Phenyl-
 15 3-acylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol-derivat der Formel (6)
 mit einem verseifenden Agens vorzugsweise einer starken
 anorganischen Säure wie Salzsäure, am Rückfluß erhitzt.
 Die Reaktionsdauer richtet sich nach der Reaktivität der
 eingesetzten Ausgangsmaterialien und kann zwischen einer
 20 und zehn Stunden liegen. Die Isolierung erfolgt durch Neu-
 tralisieren des Reaktionsgemisches, vorzugsweise mit einer
 anorganischen Base wie Natron- oder Kalilauge.

Für das Verfahren d) geeignete 1,2,4-Triazol-derivate
 25 sind insbesondere

1-(4-Methyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1-(3-Methyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1-(2-Methyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 30 1-(3-Athylen-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1-(3-Propyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1-(3-tert. Butyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
 triazol
 1-(4-Chlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 35 1-(3-Chlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1-(2-Chlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1-(4-Brom-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(4-Jod-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(4-Fluor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(4-Methoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(3-Methoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
5 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(4-Ethoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(4-Propoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-tria-
zol
10 1-(4-n-Butoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
triazol
1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
triazol
15 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
triazol
1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
triazol
1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
20 triazol
1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
triazol
1-(2,3-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
triazol
25 1-(2,4-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
triazol
1-(2,5-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
triazol
1-(2,6-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
30 1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
triazol
1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
triazol
1-(Trifluormethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-
35 triazol
1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-
1,2,4-triazol

- 21 -
- 14 -

1- (2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 5 1- (4-Methyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (3-Methyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (2-Methyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (3-Ethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (3-Propyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 10 1- (3-tert. Butyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (4-Chlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (3-Chlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (2-Chlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 15 1- (4-Brom-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (4-Jod-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (4-Fluor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (4-Methoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (3-Methoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 20 1- (2-Methoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (4-Ethoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (4-Propoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (4-Isopropoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 25 1- (4-n-Butoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (2,3-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (2,4-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 30 1- (2,5-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (2,6-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (3,4-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 35 1- (3,5-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
 1- (2,3-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol

1-(2,4-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(2,5-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(2,6-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
5 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
10 1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol.

15 Die als Zwischenprodukte benötigten 1,2,4-Triazolderivate der Formel (3) stellt man durch Umsetzen von Phenylhydrazinderivaten der Formel (2), in denen R und n die für Formel (1) angegebene Bedeutung haben, mit S-Methyl-bis-methoxycarbonyl-isothioharnstoff in Lösungsmitteln wie
20 niedrigen Alkoholen oder Estern organischer Säuren dar, wie beispielsweise Methanol oder Essigester. Die Isolierung geschieht durch Absaugen des bereits in der Hitze ausfallenden Rohproduktes, das durch Umfällen mit verdünnter Lauge und einer Säure, wie beispielsweise Essigsäure,
25 gegebenenfalls unter Zusatz eines Absorptionsmittels wie Aktivkohle gereinigt wird und erforderlichenfalls aus einem Lösungsmittel wie Methylglykol umkristallisiert wird.

Die Guanidinderivate der Formel (4), in denen R und n
30 die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben werden erhalten, indem man Phenylhydrazinderivate der Formel (2) mit S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff in einem niedrig siedenden Alkohol wie Methanol umsetzt oder aber die Umsetzung mit O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff vornimmt, wobei eine katalytische Menge einer
35 starken vorzugsweise organischen Säure zugesetzt werden muß; genannt sei hier die p-Toluol-sulfonsäure. Das

Reaktionsprodukt scheidet sich bereits in der Hitze ab und ist nach dem Absaugen des erkaltenen Reaktionsgemisches für die weitere Verarbeitung genügend rein.

Die Guanidinderivate der Formel (4) brauchen zur Darstellung der Verfahrensprodukte nicht isoliert zu werden. Man kann die Reaktion auch so führen, daß man aus den Phenylhydrazinderivaten der Formel (2) zuerst im sauren Medium die Guanidinderivate der Formel (4) entstehen läßt und zum Reaktionsgemisch alsdann Alkali im Überschuß fügt, wobei sich die Verfahrensprodukte der Formel (1) bilden.

Die 3-Acylaminotriazolderivate der Formel (6) erhält man durch Umsetzung von 1,2,4-Oxdiazolderivaten der Formel (5) mit wäßrig alkoholischen Alkalien wie einer Lösung von Kaliumhydroxid in einem Gemisch aus Äthanol und Wasser bei erhöhter Temperatur.

Die 1,2,4-Oxdiazolderivate der Formel (5) schließlich entstehen durch Reaktion von 5-Methyl- oder 5-Phenyl-3-amino-1,2,4-oxdiazol mit im Ring entsprechend substituierten Phenylisocyanaten.

Die Verfahrensprodukte sind wertvolle Pharmazeutica mit ausgeprägten antiinflammatorischen und diuretischen, sowie auch analgetischen und fiebersenkenden Eigenschaften.

Beispiel 1

Man erhitzt 70 g 1-(3-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonyl-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol in 700 ml 2 n Natronlauge eine halbe Stunde am Rückfluß. Anschließend wird mit Eisessig neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt, mit 5 Wasser gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Man erhält 1-(3-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol in einer Ausbeute von 48 g mit F.P. 212°C.

Zur Darstellung des als Ausgangsmaterial benötigten

10 1-(3-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazols werden 32 g 3-Methyl-phenylhydrazin in 150 ml Methanol mit 53,2 g S-Methyl-bis methoxycarbonyl-isothiarnstoff 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Man lässt erkalten und saugt nach Stehen über Nachtdas ausgefallene

15 1-(3-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol ab. Zur Reinigung wird es in 11 n Natronlauge kalt verrührt, Kohle dazugefügt und über einen beschichteten Filter filtriert. Das Filtrat wird mit Essigsäure angesäuert und der Niederschlag nach zwi-

20 schenzeitlichem Erhitzen und Wiederabkühlen abgesaugt. Durch Umkristallisieren aus Methylglykol erhält man das Ausgangsmaterial in reiner Form, Ausbeute 53 g, F.P. 197°C.

Nach analoger Arbeitsweise werden dargestellt

25 a) aus 1-(4-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 243°C
das 1-(4-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 248°C

30 b) aus 1-(4-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 260°C
das 1-(4-Chlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 270°C

c) aus 1-(3-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 230°C

das 1-(3-Chlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol
vom F.P. 238°C

d) aus 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-
hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 253°C

5 das 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-
triazol vom F.P. 275°C

e) aus 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-carbomethoxyamino-5-
hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 275°C

das 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-
10 triazol vom F.P. 257°C

f) aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-
hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 225°C

das 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol-
vom F.P. 230°C

15 g) aus 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-
hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 225°C

das 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-tria-
zol vom F.P. 217°C

h) aus 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-
20 5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 243°C

das 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-
triazol vom F.P. 229°C

i) aus 1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hy-
droxy-1,2,4-triazol vom F.P. 200°C

25 das 1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-tria-
zol vom F.P. 203°C

j) aus 1-(3-Methoxy-4-chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-
5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 260°C

das 1-(3-Methoxy-4-chlor-phenyl)-amino-5-hydroxy-1,2,4-
30 triazol vom F.P. 268°C

k) aus 1-(3-Chlor-5-methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-
5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 254°C

das 1-(3-Chlor-5-methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-
triazol vom F.P. 253°C

35 l) aus 1-(3-Methyl-4-phenoxy-phenyl)-3-methoxycarbonyl-
amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 218°C

das 1-(3-Methyl-4-phenoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-

1,2,4-triazol vom F.P. 200°C

m) aus 1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-methoxycarbonyl-

amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 191°C

das 1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-

5 1,2,4-triazol vom F.P. 215°C

n) aus 1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-

5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 248°C

das 1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-

1,2,4-triazol vom F.P. 251°C.

10

Beispiel 2

Man erhitzt 12,2 g 3-Methyl-phenylhydrazin in 25 ml Methyl-

glykol mit 14,8 g S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothio-

15 harnstoff in Gegenwart von 100 mg p-Toluol-sulfonsäure 4

Stunden am Rückfluß. Man engt die Lösung/s. vorstehende

Seiten/ ein und verröhrt den Rückstand mit 100 ml Methanol.

Nach einer Stunde saugt man den gekühlten Kristallbrei ab

und wäscht ihn zweimal mit Methanol. Ausbeute 7 g F.P.

20 212°C. Das Reaktionsprodukt ist identisch mit dem nach

Beispiel 1 gewonnenen 1-(3-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hy-
droxy-1,2,4-triazol.

Beispiel 3

25

Man erhitzt ein Gemisch aus 10 g N-(3-Methyl-phenylamino)-

N'-methoxycarbonyl-guanidin, 25 ml Methanol und 50 ml 2 n

Natronlauge 10 Minuten am Rückfluß und neutralisiert die

Lösung mit 60 ml 2 n Essigsäure, wobei ein Brei von 1-(3-

30 Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol ausfällt.

Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 8,5 g

mit einem F.P. von 212°C. Das Reaktionsprodukt ist iden-
tisch mit dem nach Beispiel 1 erhaltenen.

35

Zur Darstellung des als Ausgangsmaterial benötigten N-(3-Methyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin werden 12,1 g 3-Methyl-phenylhydrazin in 25 ml Methanol mit 15,5 g O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharnstoff

5 und 50 mg p-Toluol-sulfonsäure 6 Stunden am Rückfluß erhitzt, wobei sich nach einer halben Stunde das Reaktionsprodukt abzuscheiden beginnt.

Es wird am nächsten Tag abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Nach dem Trocknen auf dem Dampfbad Ausbeute

10 10,2 g, F.P. 198°C.

An Stelle von O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharnstoff kann man auch S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharn-

15 stoff verwenden, wenn man bei der Reaktion mit 3-Methyl-phenylhydrazin nicht, wie in Beispiel 2 beschrieben, Methylglykol, sondern Methanol verwendet. Nach einstündigem Kochen und analoger Aufarbeitung erhält man 8,2 g N-(3-Methyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin vom F.P. 198°C.

20

O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharnstoff seinerseits wird erhalten, wenn man ein Gemisch aus 246 g O-Methyl-

isoharnstoffsulfat und 325 ml Wasser bei 10° nacheinander

25 mit 198,5 g Chlorameisensäuremethylester und dann 680 g 25%iger Natronlauge unter Rühren versetzt. Am nächsten Tag wird das Reaktionsgemisch dreimal mit je 500 ml Essigester ausgeschüttelt und die Extrakte nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft.

30 Man erhält 139 g O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharnstoff vom F.P. 42°C.

Beispiel 4

Man erhitzt ein Gemisch aus 12,2 g 3-Methyl-phenylhydrazin in 25 ml Methanol mit 13,5 g O-Methyl-methoxycarbonyl-isoharnstoff und 6 ml Eisessig eine halbe Stunde am Rückfluß. Zu dem entstandenen Brei fügt man 50 ml Wasser und

5 15 ml konz. Natronlauge und erhitzt weitere 20 Minuten am Rückfluß, wobei eine rötliche Lösung entsteht. Diese wird noch heiß mit Eisessig neutralisiert, wobei sich das 1-(3-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol abscheidet. Nach Stehen bei Zimmertemperatur saugt man es ab und wäscht

10 mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen auf dem Dampfbad erhält man 15,4 g reines Reaktionsprodukt vom F.P. 212°C, das identisch mit dem nach Beispiel 1 gewonnenen Verfahrensprodukt ist.

15 Beispiel 5

Man erhitzt ein Gemisch aus 7 g 1-(3-Methyl-phenyl)-3-acetylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol in 70 ml 2 n Salzsäure 6 Stunden am Rückfluß, neutralisiert anschließend

20 mit Natronlauge und saugt das ausgefallene 1-(3-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol ab, das nach dem Wäscheln mit Wasser und Trocknen auf dem Dampfbad identisch mit dem nach Beispiel 1 gewonnenen Verfahrensprodukt ist.

25 Das als Ausgangsmaterial benötigte 1-(3-Methyl-phenyl)-3-acetylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol wird erhalten, indem man 10,3 g 5-Methyl-3-(N-(3-methyl-phenyl)-ureido)-1,2,4-oxadiazol mit 4,0 g KOH in einem Gemisch aus 240 ml Äthanol und 60 ml Wasser 1,5 Stunden lang am Rückfluß

30 erhitzt und das Reaktionsprodukt nach dem Erkalten durch Absaugen isoliert.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.